



非腫瘍性原発性アルドステロン症における病理組織学的分類の提唱

著者	山? 有人
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17991号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00123901

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 非腫瘍性原発性アルドステロン症における病理組織学的分類の提唱

..... 東北大学大学院医学系研究科 専攻

..... 病理病態学 講座 病理診断学 分野

学籍番号 B4MD5127 氏名 山崎 有人

【研究背景・目的】 原発性アルドステロン症 (Primary aldosteronism; PA) は全高血圧患者の約 5-10% を占める二次性高血圧症最大の原因疾患である。PA は病的副腎皮質組織より自律性のアルドステロン過剰産生を来す病態であり、高血圧や低 K 血症等を来す。PA の原因はアルドステロン産生腺腫 (Aldosterone-producing adenoma; APA) と特発性アルドステロン症 (Idiopathic hyperaldosteronism; IHA) の 2 病型に大きく分類され、約半数ずつを占める。一般に APA は片側性病変で手術適応となるが、IHA は両側性の非腫瘍性過形成性病変と考えられ、薬物療法の適応となる。しかし昨今、腹部 CT や MRI 等の水平断層画像撮像法や副腎静脈サンプリングの発展により、画像所見上結節が明らかでないが、副腎静脈サンプリングにて片側性と判断され、手術適応となる症例が数多く経験される。臨床診断が IHA の切除検体の病理組織学的分類には『非腫瘍性 (過形成性) PA 病変』の他に『画像所見上は不明瞭ではあるが、病理組織学的に同定される微小アルドステロン産生腺腫 (microAPA: aldosterone-producing microadenoma)』が含まれる。しかし、現時点では非腫瘍性 PA 病変の病理組織学的分類は確立していない。そこで、本研究ではこれらの非腫瘍性 PA 病変の形態像、副腎皮質ステロイド合成酵素の発現動態、genotype に着目し、アルドステロン過剰産生の責任病変の分布という新たな視点に基づいた病理組織学的分類の確立を行った。

【研究対象と方法】 非腫瘍性病変によるアルドステロン過剰産生を伴う高血圧症で、東北大学病院および旭川赤十字病院にて 2005~2015 年の間に切除された副腎組織 25 症例を対象とした。これらの副腎組織に対して、各副腎皮質ステロイド合成酵素の免疫組織化学的解析を行った。アルドステロン合成酵素 (Cytochrome P45011B2: CYP11B2) 陽性部分より genomic DNA を抽出し、アルドステロン過剰産生に関与する体細胞遺伝子変異を次世代シーケンスにより解析した。

【結果】 計 25 例の非腫瘍性 PA 病変は、CYP11B2 陽性細胞の分布から、限局型の MN (Multiple adrenocortical micronodules) 13 例と瀰漫型の DH (Diffuse hyperplasia of the zona glomerulosa) 12 例の 2 病型に大きく分類された。MN で観察された CYP11B2 陽性の副腎皮質微小結節では、*CACNA1D* の変異が 65.4% (17/26)、*ATP1A1* が 3.8% (1/26)、*ATP2B3* が 3.8% (1/26)、*KCNJ5* が 7.7% (2/26) で検出され、19.2% (5/26) は野生型であった。一方、DH で観察された副腎皮質微小結節では *CACNA1D* の変異が 17% (1/6) で検出され、83% が野生型であった。CYP11B2 陽性の非結節部球状層では上記の体細胞遺伝子変異は検出されなかった。

【結論】 CYP11B2 陽性細胞の分布に基づき、非腫瘍性 PA 病変を限局型の MN と瀰漫型の DH の全く異なる 2 病型に分類した。本研究により、従来の形態学的観察のみでは診断に至らなかった同病変に対する新たな病理組織学的分類を提唱する。